

# EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA EM RATOS WISTAR

## EFFECTS OF CREATINE SUPPLEMENTATION ON WISTAR RATS

### **Laíla Pereira da Silva**

Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Alfenas – MG – Brasil.

### **Larissa de Melo Rogel**

Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Alfenas – MG – Brasil.

### **Marcelo Rodrigo Tavares**

Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Alfenas – MG – Brasil.

### **Luísa Barbosa Messoria**

Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Alfenas – MG – Brasil.

### **Giuliano Roberto da Silva**

Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS) – Alfenas – MG – Brasil.

Faculdade Presbiteriana Gammon (FAGAMMON) – Lavras – MG – Brasil.

Centro Mineiro do Ensino Superior (CEMES) – Campo Belo – MG – Brasil.

## **RESUMO**

**Objetivo:** Investigar os efeitos da suplementação com creatina em ratos Wistar através da análise laboratorial de sangue. **Materiais e Métodos:** Foram utilizados 18 ratos machos da linhagem Wistar, com 12 semanas de vida, peso  $\pm 300$ g, provenientes do Biotério Central da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS. Os animais foram divididos em três grupos com  $n=06$  cada: grupo controle (GCo), grupo creatina 1 (GCt1) e grupo creatina 2 (GCt2); os GCt1 e GCt2 receberam creatina por trinta dias diariamente pelo método de gavagem, sendo 500mg e 1g por kg peso respectivamente. Após trinta dias os animais foram devidamente anestesiados e realizada a coleta de sangue por punção transtorácica. Em seguida, todos animais foram sacrificados por anestesia profunda com *tiopental* sódico intraperitoneal. Com a extração do sangue foi realizado a análise de: colesterol total, triglicerídeos, fosfatase alcalina, proteínas, HDL e glicemia. **Resultados:** No colesterol total, triglicérides, HDL e glicemia não houve diferença estatística significativa entre os grupos; na fosfatase alcalina houve diferença estatística significativa entre grupos GCo e GCt1 ( $p=0,0276$ ); na proteína houve diferença estatística significativa entre as médias dos grupos GCo e GCt2 ( $p=0,0487$ ). **Conclusão:** A creatina aumentou a fosfatase alcalina e as proteínas totais no sangue.

**Palavras-Chave:** Creatina. Sangue. Camundongos

## **ABSTRACT**

**Objective:** To investigate creatine supplementation in rats through laboratory blood tests. **Materials and Methods:** Eighteen male Wistar rats, weighing 300g, were used from the Central Biotherm of the José do Rosário Vellano University - UNIFENAS. The animals were divided into three groups with n = 06 each: control group (GCo), creatine group 1 (GCt1) and creatine group 2 (GCt2); The GCt1 and GCt2 received creatine for 30 days by the gavage method, being 500mg and 1g per kg of weight. After 30 days the animals were anesthetized and performed blood collection by transthoracic puncture. Then all animals were sacrificed by deep intraperitoneal sodium clinical anesthesia. With an extraction of blood an analysis of: total cholesterol, triglycerides, alkaline phosphatase, proteins, HDL and glycemia were performed. **Results:** Without total cholesterol, triglycerides, HDL and glycemia were not significant statistical differences between the groups; in alkaline phosphatase obtained the statistically significant difference between the GCo and GCt1 groups ( $p = 0.0276$ ); in protein was a statistical difference between groups of GCo and GCt2 ( $p = 0.0487$ ). **Conclusion:** Creatine increased alkaline phosphatase and as total proteins in the blood. **Abstract:** Creatine. Blood. Mice

## 1. INTRODUÇÃO

A creatina, nome químico ácido  $\alpha$ -metil guanidino acético, é uma amina natural do organismo sintetizada no fígado, rins e pâncreas a partir dos aminoácidos glicina, arginina e metionina. Encontrada facilmente no músculo esquelético, também podendo ser obtida através da alimentação, por estar presente em carnes vermelhas e peixes<sup>1</sup> (GUALANO; ARTIOLI; LANCHÁ JÚNIOR, 2008).

Encontra-se em sua forma fosforilada, creatina-fosfato (CP) constituindo uma reserva de energia das células musculares. A quebra da creatina-fosfato auxilia na regeneração do trifosfato de adenosina (ATP)<sup>2</sup> (PERALTA; AMÂNCIO, 2002).

Segundo Mendes e Tirapegui<sup>3</sup> (2002), a síntese de creatina é realizada no fígado, rins e pâncreas, a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina.

O músculo consegue armazenar certo volume de creatina, por volta de 150 e 160mmol/kg no máximo. Acredita-se que a ingestão crônica de creatina possa provocar um decaimento da síntese de CreaT, com o intuito de não armazenar creatina em excesso no músculo. Esse processo de síntese diminuída da CreaT pode ser considerado como um efeito adverso da ingestão concomitante da creatina<sup>2</sup> (PERALTA; AMÂNCIO, 2002).

A administração da creatina associada a carboidratos e exercícios físicos resulta em uma melhora da captação de creatina pelo músculo, portanto, um melhor armazenamento da mesma. Cerca de 60% encontra-se na forma creatina fosfato (fosforilada), quando presente na célula muscular. A creatina é eliminada na forma de creatinina, cerca de 2g por dia, variando de pessoa para pessoa<sup>4</sup> (FREIRE *et al.*, 2008).

A creatina fosforilada auxilia na ressíntese de ATP. Em atividades físicas intensas, aumenta a utilização da fosfocreatina e de ATP pelo músculo, ativando o ciclo de degradação de purinas (ciclo de Lowenstein). As principais consequências da ativação dessa via são a produção paralela de amônia, hipoxantina, xantina, urato e de espécies reativas de oxigênio<sup>5</sup> (SOUZA JÚNIOR; PEREIRA, 2008).

Segundo Peralta e Amâncio<sup>2</sup> (2002), a creatina proveniente da suplementação não aumenta, mas ajuda a manter os níveis máximos de ATP na célula muscular durante o exercício físico. Possivelmente, a suplementação com este composto, que é feita pela forma monohidratada da creatina (pó branco solúvel em água), tende a deixar o indivíduo com mais disposição a exercícios mais intensos. A suplementação com esse composto apresenta melhores resultados em atletas vegetarianos, que não contêm outras fontes de creatina.

A creatina pode ter um efeito benéfico na força muscular que é mediada por um aumento dos conteúdos intramusculares de fosforilcreatina, aumento da velocidade de regeneração de fosforilcreatina durante o exercício, melhora na atividade da via glicolítica pelo tamponamento de íons H<sup>+</sup>, aumento da concentração de glicogênio muscular e diminuição do tempo de relaxamento no processo contração-relaxamento da musculatura esquelética, em decorrência da melhora na atividade da bomba sarcoendoplasmática de cálcio. Uma grande parcela do aumento de força é devido aos efeitos agudos da suplementação de creatina, sendo o restante devido a mecanismos mediados pelo treinamento físico<sup>6</sup> (GUALANO; ARTIOLI; LANCHÁ JÚNIOR, 2010).

O uso deste suplemento também pode provocar efeitos adversos como danos renais e hepáticos, desidratação, aumento de pressão arterial, mal estar gastrointestinal, câibras musculares e lesões musculares severas durante o treinamento. Mas por ainda ser um assunto novo, até o momento o único efeito relatado foi o aumento de peso<sup>3</sup> (MENDES; TIRAPEGUI, 2002).

É público e notório no meio esportivo que a creatina é um suplemento nutricional amplamente utilizado nos esportes em geral e principalmente nas academias. No entanto, seu uso é de maneira indiscriminada e normalmente sem orientação de um profissional adequado.

Este estudo justifica-se, pois vem elucidar alguns fatores do uso da creatina, tentando verificar os benefícios e os malefícios desta substância.

O objetivo do estudo foi investigar os efeitos da suplementação com creatina em ratos Wistar através da análise laboratorial de sangue.

## 2. METODOLOGIA

Foram utilizados 18 ratos da raça Wistar adultos, com peso médio de 300 g. Os animais foram divididos em grupos A, B e C (n=6 animais cada). O grupo A como grupo controle, não recebeu nenhum tipo de alteração em sua alimentação. O grupo B foi submetido à ingestão diária de 0,5g de creatina por 30 dias. O grupo C recebeu o dobro de suplementação diária, sendo 1g de creatina por 30 dias.

Após 30 dias de suplementação e observação, os animais foram sacrificados a fim de realizar as análises bioquímicas.

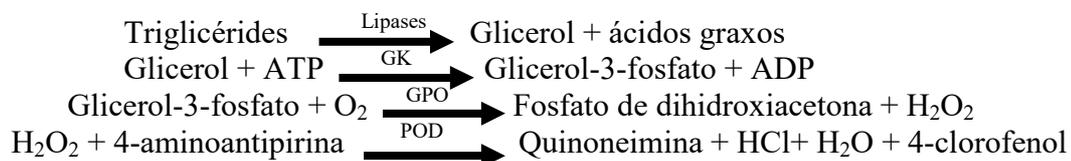
Os ratos foram anestesiados por via intraperitoneal (ip) utilizando-se Xilazina/Ketamina (Bayer AS e Parke-Davis®, respectivamente) na concentração de 6- 40 mg/Kg, respectivamente.

Após a anestesia, o sangue foi coletado por punção do plexo venoso retro-orbital. O sangue coletado de seis animais de cada grupo foi destinado para análises bioquímicas. As amostras de sangue foram centrifugadas a 3000 rpm durante 10 minutos a 4°C, em centrífuga BR4i rpm 14.000 marca Jouan, para obtenção do soro, o qual foi encaminhado para as determinações séricas.

As determinações séricas de glicose, insulina, triglicérides, proteínas totais, fosfatase alcalina, colesterol total e colesterol HDL foram realizadas por métodos espectrofotométricos em automação no aparelho Humastar 300. Foram empregados sistemas colorimétricos e enzimáticos, cujos procedimentos técnicos utilizados seguiram os protocolos descritos nos kits comercialmente disponíveis.

A determinação da glicemia foi realizada ao acaso, com o aparelho Accu – Chek Advantage, utilizando tiras testes contendo uma gota do sangue de cada rato em cada tira.

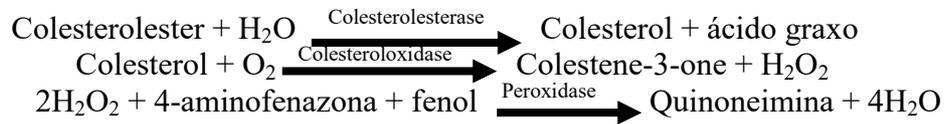
A triglicerolemia foi determinada pelo método enzimático colorimétrico com fator clareante de lípidos, conforme o kit Triglycerides Liquicolor *IN VITRO*. Os triglicérides são determinados após hidrólise enzimática com lipases. O indicador quinoneimina foi formado a partir do peróxido de hidrogênio, 4-aminoantipirina e 4-clorofenol sob a influência catalítica da peroxidase. A reação foi da seguinte forma:



O Kit foi composto de: solução tampão IPES (pH: 7,5) 50mmol/L, íonsmagnésio 4,5mmol/L, 4-clorofenol 5 mmol/L, 4-aminoantipirina 0,25 mmol/L, ATP 2 mmol/L, glicerolquinase □□0,4U/mL, glicerol-3-fosfato oxidase□□1,5U/mL, lipases□1,3U/mL, peroxidase □□0,5U/mL. As amostras foram preparadas de acordo com as instruções do fabricante, e após a leitura da absorbância em 500nm, a concentração de triglicérides foi calculada em mg/dL utilizando a fórmula:

$$C = 200 \times \frac{\text{absorbância da amostra}}{\text{absorbância do padrão}}$$

A colesterolemia foi determinada pelo método enzimático colorimétrico com fator clareante de lípidos, conforme kit Cholesterol Liquicolor da *IN VITRO*. O colesterol foi determinado após hidrólise enzimática e oxidação. Um indicador quinoneimina formado a partir do peróxido de hidrogênio e 4-aminofenazona na presença do fenol e peroxidase, com leitura de absorbância em 500 nm. A reação foi da seguinte forma:



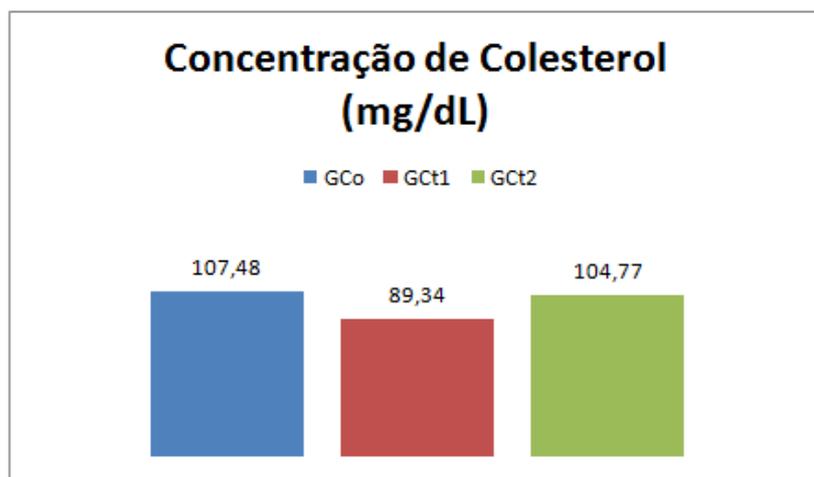
O Kit de dosagem foi composto de: tampão fosfato (pH: 6,5) 100 mmol/L, 4-aminofenazona 0,3 mmol/L, fenol 5 mmol/L, peroxidase > 5 KU/L, colesteroesterase > 150 U/L, colesterooxidase > 100 U/L, azida sódica 0,005%. As amostras foram preparadas de acordo com as instruções do fabricante do kit, e após a leitura da absorbância em 500 nm, foi calculada a concentração de colesterol em mg/dL.

O protocolo experimental para realização deste estudo foi enviado ao Comitê de Ética de Experimentação Animal da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS, sendo aprovado com nº de parecer 10A/2011.

Os dados foram analisados estatisticamente através do teste ANOVA *One-Way* ( $p \leq 0,05$ ) com pós teste de *Tukey* nas médias dos diferentes substratos sanguíneos

### 3. RESULTADOS

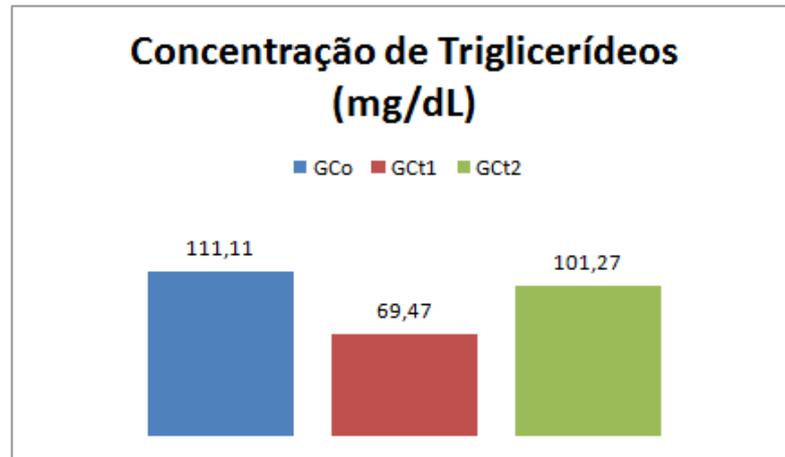
A Figura 1 mostra os valores médios da concentração de colesterol, após a suplementação com creatina por 30 dias. O grupo Controle que não recebeu nenhum tipo de alteração em sua alimentação obteve uma média de 107,48mg/dL. O grupo Creatina 1 que foi submetido à ingestão diária de 0,5g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 89,34mg/dL. O grupo Creatina 2 que foi submetido à ingestão diária de 1,0g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 104,77mg/dL. Não houve diferença estatística significativa entre as médias dos grupos analisados com  $p=0,05087$ .



**Figura 1** - Concentração de Colesterol

**Legenda:** GCo – Grupo Controle 0; Gc1 – Grupo Controle 1; Gc2 – Grupo Controle 2

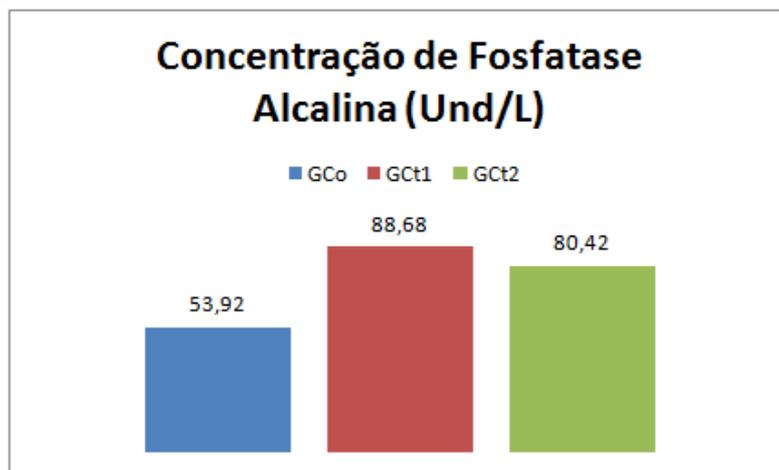
A Figura 2 mostra os valores médios da concentração de triglicerídeos, após a suplementação com creatina por 30 dias. O grupo Controle que não recebeu nenhum tipo de alteração em sua alimentação obteve uma média de 111,11mg/dL. O grupo Creatina 1 que foi submetido à ingestão diária de 0,5g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 69,47mg/dL. O grupo Creatina 2 que foi submetido à ingestão diária de 1,0g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 101,27mg/dL. Não houve diferença estatística significativa entre as medias dos grupos analisados com  $p=0,2225$ .



**Figura 2** – Concentração de Triglicérides

**Legenda:** GC<sub>0</sub> – Grupo Controle 0; GC1 – Grupo Controle 1; GC2 – Grupo Controle 2

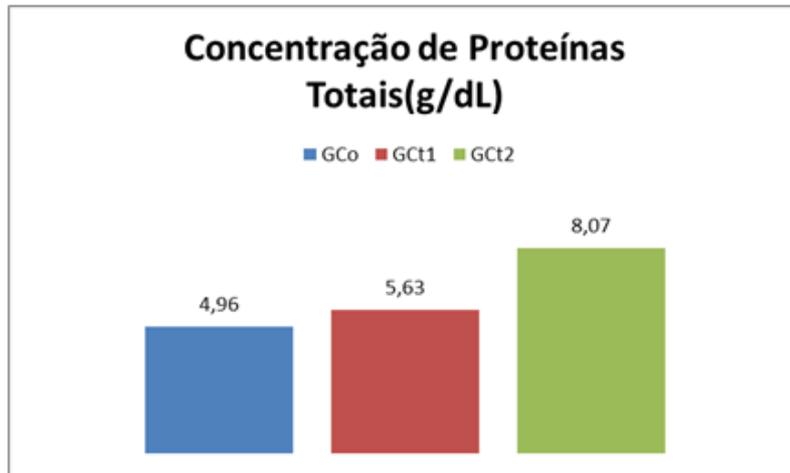
A Figura 3 mostra os valores médios da concentração de fosfatase alcalina, após a suplementação com creatina por 30 dias. O grupo Controle que não recebeu nenhum tipo de alteração em sua alimentação obteve uma média de 53,92Und/L. O grupo Creatina 1 que foi submetido à ingestão diária de 0,5g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 88,68Und/L. O grupo Creatina 2 que foi submetido à ingestão diária de 1,0g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 80,42Und/L. Houve diferença estatística significativa entre as médias dos grupos GCo e GcT1 com  $p=0,0276$ .



**Figura 3** - Concentração de Fosfatase Alcalina

**Legenda:** GC<sub>0</sub> – Grupo Controle 0; GC1 – Grupo Controle 1; GC2 – Grupo Controle 2

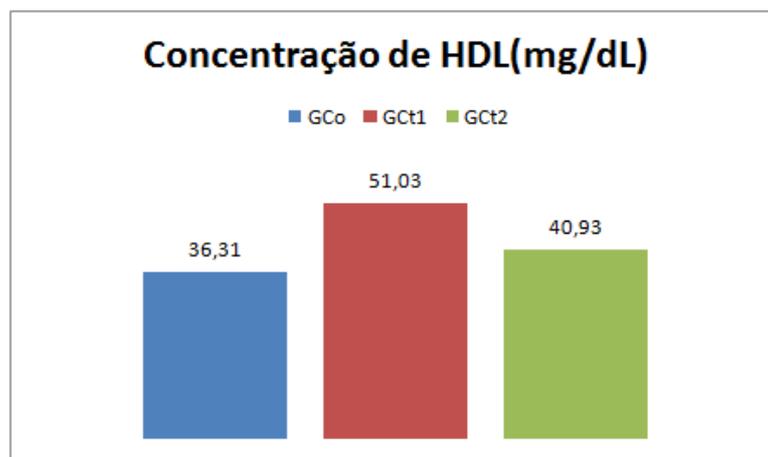
A Figura 4 mostra os valores médios da concentração de proteínas totais, após a suplementação com creatina por 30 dias. O grupo Controle que não recebeu nenhum tipo de alteração em sua alimentação obteve uma média de 4,96 g/dL. O grupo Creatina 1 que foi submetido à ingestão diária de 0,5g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 5,63 g/dL. O grupo Creatina 2 que foi submetido à ingestão diária de 1,0g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 8,07 g/dL. Houve diferença estatística significativa entre as medias dos grupos GCo e Gc2  $p=0,0487$ .



**Figura 4** - Concentração de Proteínas Totais

**Legenda:** GCo – Grupo Controle 0; Gc1 – Grupo Controle 1; Gc2 – Grupo Controle 2

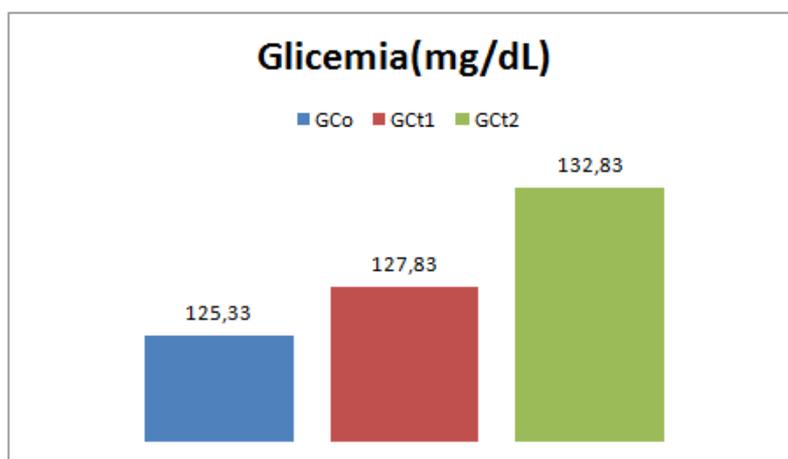
A Figura 5 mostra os valores médios da concentração de colesterol HDL, após a suplementação com creatina por 30 dias. O grupo Controle que não recebeu nenhum tipo de alteração em sua alimentação obteve uma média de 36,31 mg/dL. O grupo Creatina 1 que foi submetido à ingestão diária de 0,5g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 51,03 mg/dL. O grupo Creatina 2 que foi submetido à ingestão diária de 1,0g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 40,93 mg/dL. Não houve diferença estatística significativa entre as medias dos grupos analisados com  $p=0,2520$ .



**Figura 5** - Concentração de Colesterol HDL

**Legenda:** GCo – Grupo Controle 0; Gc1 – Grupo Controle 1; Gc2 – Grupo Controle 2

A Figura 6 mostra os valores médios da concentração de glicemia ao acaso, após a suplementação com creatina por 30 dias. O grupo Controle que não recebeu nenhum tipo de alteração em sua alimentação obteve uma média de 125,33 mg/dL. O grupo Creatina 1 que foi submetido à ingestão diária de 0,5g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 127,83 mg/dL. O grupo Creatina 2 que foi submetido à ingestão diária de 1,0g/kg de creatina por 30 dias obteve uma média de 132,83 mg/dL. Não houve diferença estatística significativa entre as medias dos grupos analisados com  $p=0,8555$ .



**Figura 6** - Concentração de Glicemia

**Legenda:** GC<sub>0</sub> – Grupo Controle 0; GC1 – Grupo Controle 1; GC2 – Grupo Controle 2

Os ratos foram pesados no início e no final do estudo, havendo aumento de peso e diferença significativa encontrada entre os grupos controle, creatina 1 e creatina 2 (Tabela 01).

	PESOS (g)					
	G. Co		G. Ct 1		G. Ct 2	
	Início	Final	Início	Final	Início	Final
<b>R1</b>	312	398	260	402	300	395
<b>R2</b>	276	398	250	390	250	382
<b>R3</b>	242	330	234	330	315	405
<b>R4</b>	225	354	240	308	342	435
<b>R5</b>	220	308	210	312	234	318
<b>R6</b>	220	368	230	310	283	389
<b>Md</b>	249	359	237	342	287	387
<b>P</b>	0,0002*		0,0004*		0,0001*	

**Tabela 01** – Pesos antes e após 30 dias com e sem suplementação

Legenda: G.Co – Grupo Controle; G.Ct 1 – Grupo Creatina 1; G.Ct 2 – Grupo Creatina 2; Md: Média da coluna; P: valor de P após o teste t pareado com  $p \leq 0,05$ ; \*: diferença estatística significativa.

## 4. DISCUSSÃO

No presente estudo, foram realizadas análises bioquímicas após 30 dias de suplementação com creatina em ratos não submetidos à atividade física. A análise bioquímica não revelou nenhuma alteração significativa sugerindo que a suplementação durante 30 dias com creatina em ratos não submetidos à atividade física não leva a efeitos tóxicos.

No estudo de Vieira et al.<sup>7</sup> (2008), mostrou que elevações dos níveis plasmáticos de enzimas hepáticas como AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina transaminase), GGT (gama glutamil transferase) e ALP (fosfatase alcalina), estão relacionados com o aumento da taxa metabólica do fígado indicando toxicidade hepática. Entretanto ainda existem muitas dúvidas, relacionadas com a suplementação de creatina levando às alterações hepáticas.

Segundo Ferreira et al.<sup>8</sup> (2005), a ingestão de creatina pode induzir efeitos hemodinâmicos na taxa de filtração glomerular e vasoconstrição. A administração crônica de creatina em grandes quantidades pode aumentar a produção de metilamina e subsequentemente formaldeído. Pode causar também danos aos vasos sanguíneos dos glomérulos renais.

Em um estudo realizado com indivíduos do sexo masculino, idade entre 18 e 42 anos, com no mínimo dois meses consecutivos de treinamento com exercícios resistidos, foram demonstrados valores diminuídos de proteínas totais, ocorrendo uma queda de 4,6% do perfil proteico. Quanto aos valores de albumina e globulina não tiveram níveis de significância. Em relação a função hepática, os valores de aspartato aminotransferase (AST) aumentaram em um dos grupos creatina em comparação ao grupo controle, mas sem significado clínico. Quanto as outras enzimas hepáticas não foram observados mudanças nos níveis séricos dessas enzimas. Não foi encontrado nenhum resultado diferente dos já estabelecidos na literatura<sup>9</sup> (PEREIRA JÚNIOR *et al.*, 2012).

Quanto ao perfil lipídico, a creatina exerceu um possível efeito benéfico no organismo dos indivíduos suplementados. Foram observados uma significativa melhora nos níveis de colesterol total e uma redução nos valores das frações e triglicerídeos. Entretanto, não foram encontrados estudos que expliquem essa alteração<sup>10</sup> (CARVALHO; MOLINA; FONTANA, 2011).

Estudos realizados anteriormente com humanos e ratos, relataram alguns casos de insuficiência renal após a suplementação com creatina e outros suplementos. Houve também um caso de insuficiência renal aguda em um indivíduo que utilizava uma dose cinco vezes maior que a indicada, o que provavelmente contribuiu para o desenvolvimento da patologia<sup>11,8</sup> (EDMUNDS *et al.*, 2001; FERREIRA *et al.*, 2005).

Pacientes com histórico de doença renal, ou que tomam medicamentos nefrotóxicos, ou já com uma predisposição genética a desenvolver doença renal, devem evitar o uso da creatina, pois, a associação desses fatores aumentam o risco de desenvolver insuficiência renal ou disfunção renal, já que a creatina aumenta os níveis de creatinina, a forma da creatina que é excretada e serve como um marcador de função renal. Níveis de creatinina aumentados podem contribuir como um falso indicador de disfunção renal<sup>12</sup> (NASCIMENTO; COUTINHO; DA SILVA, 2012).

No estudo de Carvalho, Molina e Fontana<sup>10</sup> (2011), a suplementação com creatina não aumentou o estresse renal em indivíduos saudáveis e que seguiram corretamente o protocolo do uso da creatina, segundo as análises dos vários marcadores urinários e séricos. Em relação a função renal e hepática, tanto em curto prazo com altas doses quanto a longo prazo com baixas doses de suplementação de creatina, não observaram nenhuma alteração de significado clínico. Para humanos, não foi observado qualquer efeito adverso em estudos envolvendo indivíduos saudáveis, desta forma, a dose de manutenção de 5g/dia parece ser segura.

## CONCLUSÃO

Após investigar a suplementação de creatina na dieta de ratos Wistar por trinta dias, verificou-se que a creatina aumentou a fosfatase alcalina e as proteínas totais no sangue, entretanto são necessários mais estudos para verificar os efeitos do uso da creatina em longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Gualano B, Artioli GG, Lancha Junior AHL. Suplementação de creatina e metabolismo de glicose: efeitos terapêuticos ou adversos? *Rev Bras Med Esporte*. 2008; 14(5): 234-241.
2. Peralta J, Amâncio OMS. A creatina como suplemento ergogênico para atletas. *Revista de Nutrição*. 2002; 15(1): 211-222.
3. Mendes RR, Tirapegui J. Creatina: o suplemento nutricional para atividade física – Conceitos atuais. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2002; 52(2): 111-119.
4. Freire TO, Gualano B, Leme MD, Polacow VO, Lancha Junior AH. Efeitos da suplementação de creatina na capacitação de glicose em ratos submetidos ao exercício físico. *Rev Bras Med Esporte*. 2008; 14(5): 431-435.
5. Souza Junior TP, Pereira B. Creatina: auxílio ergogênico com potencial antioxidante. *Revista de Nutrição*. 2008; 21(3): 245-256.
6. Gualano B, Artioli GG, Lancha Junior AHL. Efeitos as suplementação de creatina sobre força e hipertrofia muscular: atualizações. *Rev Bras Med Esporte*. 2010; 16(3): 176-184
7. Vieira RP, França RF, Carvalho CRF, Dolhnikoff M, Ribeiro W, Martins RAB. Efeitos da suplementação oral com creatina sobre o metabolismo e a morfologia hepática em ratos. *Rev Bras Med Esporte*. 2008; 14(1): 213-125.
8. Ferreira LG, Bergamaschi CT, Lazaretti-Castro M, Heilberg IP. Effects of Creatine Supplementation on Body Composition and Renal Function in Rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2005; 37(9): 1525- 1529.
9. Telles Filho, PCP, Pereira Júnior, AC. Automedicação em crianças de zero a cinco anos: Fármacos administrado, conhecidos, motivos e justificativas. *Esc Anna Nery*. 2013; 17(2): 291-297.
10. Carvalho APPF, Molina GE, Fontana KE. Suplementação com creatina associada ao treinamento resistido não altera as funções renal e hepática. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2011; 17(4): 211-223.
11. Edmunds JW, Jayapalan S, DiMarco NM, Saboorian MH and Aukema HM. Creatine supplementation increases renal disease progression in Han:SPRD-cy rats. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 73-8.

12. Nascimento LCA, Coutinho EB, Da Silva KNG. Efetividade do exercício físico na insuficiência renal crônica. *Fisioter Mov.* 2012; 25(1): 231-9.